

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA.
UNIVERSIDAD DE VALENCIA

CONECTIVIDAD MOLECULAR. SU APLICACIÓN A ALGUNAS
PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE UN GRUPO DE ALCOHOLES

García March, F.*; Moliner Llusar, R.; García Domenech, R.; Gálvez Álvarez, J.

RESUMEN

Se ha aplicado el método de Conectividad Molecular a un grupo de alcoholes, usando como propiedades a correlacionar: la refracción molar, la entalpía de formación y la temperatura de ebullición, y como índices topológicos los de Kier y Hall y los geométricos.

Los resultados indican que en estudios de relación estructura-actividad, así como en los de predicción, los índices geométricos son adecuados para propiedades moleculares (R_m , ΔH_f), mientras que los de Kier y Hall lo son para propiedades molares (T_e).

SUMMARY

Molecular connectivity method has been used for studying some physico-chemical properties, such as molar refraction, heat of formation and boiling point, in a group of alcohols, using the Kier and Hall's and geometrical indices.

The results indicate that these are the better for molecular properties (i.e. molar refraction and heat of formation), while Kier and Hall's were for molar properties (i.e. boiling temperature).

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de predecir las propiedades de una molécula, antes de su síntesis química, ha sido siempre un importante objetivo a conseguir por los investigadores de las últimas décadas.

En los últimos tiempos se han desarrollado métodos semiempíricos basados en la topología de la molécula (1) (2) (3), es decir, en la estructura geométrica de los

* Becario del Colegio Universitario CEU "San Pablo". Moncada (Valencia)

átomos y enlaces existentes entre ellos. Estos métodos suelen emplear nociones intuitivas y simples de los conceptos de valencia y enlace químico, y han sido englobados en una disciplina que genéricamente recibe el nombre de Conectividad Molecular. Su desarrollo ha llegado a ser tan amplio que puede considerarse como un método complementario y en algunos casos alternativo al mecanocuántico.

El objetivo final de la Conectividad Molecular es el establecimiento de ecuaciones de correlación entre las propiedades de moléculas y los llamados "índices de conectividad", que tienen en cuenta la estructura molecular.

Entre estos índices han destacado los de Randic (4), desarrollados posteriormente por Kier y Hall (5). Así pues, los índices de conectividad son descripciones numéricas de la estructura y llevan implícita información acerca de átomos, enlaces y ensamblajes topológico o conectividad.

No obstante, a pesar de que estos índices almacenan una considerable información sobre la estructura de las moléculas, no tienen en cuenta aspectos tales como volumen, longitud o forma molecular.

Ello nos ha movido a introducir índices de conectividad de nuestra invención que, combinados con parámetros estructurales básicos como son el número de átomos, número de ramificaciones, etc., pudiesen permitir la mejora de la descripción topológica molecular y la consecuente obtención, por sí solos o conjuntamente utilizados con los anteriores, de mejores ecuaciones de correlación (6).

Un índice X_i se corresponde en el sumatoria de los inversos de la raíz cuadrada de los productos de las valencias topológicas de los vértices que integran cada uno de los subgrafos de orden "m" (número de ejes del subgráfico) y tipo "t" (5).

Del mismo modo pueden definirse algunos de los índices geométricos "IG" como:

N, nº de átomos de la molécula distintos de Hidrógeno.

L, longitud de la molécula.

R, número de ramificaciones o de vértices con valencia 3 ó 4 (la valencia de un vértice se corresponde con el nº de ejes que confluyen en el mismo).

PrO, número de átomos cuaternarios.

Pr2, pares de ramificaciones separadas por dos ejes (enlaces).

E, factor de forma.

$M = E \cdot L$

$S = E \cdot L^2$ (medida de la superficie molecular).

$V = E \cdot L^3$ (cuantifica el volumen molecular).

La función de conectividad para cada propiedad P viene dada por la expresión:

$$P = A_0 + \sum A_j X_j + \sum A_j IG_j [1]$$

donde A_0 , A_j y A_j representan los coeficientes de regresión de la ecuación obtenida, dependientes de la propiedad P (6).

Conocida la función de conectividad para una determinada propiedad P, puede teóricamente predecirse el valor que toma P, para una determinada molécula cuya estructura química se conoce. Lógicamente, cuanto mayor sea la calidad de la

regresión obtenida, así como la homogeneidad estructural de la molécula en relación con el grupo objeto de estudio, menor será la discrepancia existentes entre el valor calculado y el observado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las moléculas estudiadas fueron un grupo de alcoholes.

Las propiedades correlacionadas son las siguientes:

- Refracción molar, R_m .
- Entalpía de formación, ΔH_f .
- Temperatura de ebullición, T_e .

Los valores experimentales de dichas propiedades se recopilaron a partir de datos bibliográficos (5).

La función de conectividad, ecuación [1], se obtuvo por regresión multilinear aplicando los programas 9R y 5R del paquete bioestadístico BMDP, DMP "Biomedical Computer Programs" de la Universidad de California (7).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El estudio de cualquier propiedad, ya sea física, química o biológica a través de la Conectividad Molecular se inicia con una búsqueda bibliográfica exhaustiva de los valores numéricos de dicho parámetro para un grupo lo más amplio posible de compuestos (8). A continuación, se determinan los índices de conectividad para molécula con la ayuda de los paquetes informáticos adecuados, y por último, se busca la función de conectividad (Ec. [1]) (usando los programas de BMDP) (7) que nos relaciona la propiedad con dichos índices.

Según la teoría, de las propiedades estudiadas las dos primeras, R_m y ΔH_f , las incluiremos con el grupo de propiedades moleculares, es decir, propiedades que dependen de las moléculas aisladas (estructura, tamaño,... etc), mientras que la tercera, T_e , la consideramos una propiedad molar, es decir, que viene condicionada por fenómenos intermoleculares (fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, grado de empaquetamiento,... etc.) (5).

La Tabla I nos muestra las funciones de conectividad encontradas con la refracción molar y usando por una parte de X_j y, por otra, los IG.

En refracción molar de alcoholes, la mejor correlación con una variable se obtiene con N , lo que es lógico, habida cuenta de que se trata de una propiedad aditiva que puede obtenerse como suma de refracciones atómicas.

El hecho de que se obtenga una aceptable correlación con $1x$ viene a conformar la estrecha relación entre este parámetro y el índice geométrico N (6). Pero en general se obtienen las mejores regresiones con los índices IG.

TABLA I

Funciones de conectividad obtenidas para la refracción molar (cm^3/mol) de alcoholes.

Nº variables	Función de conectividad	r
Alcoholes (con los índices IG).		
1	$R_m = -0.81587 + 4.59058 N$	0.999
2	$R_m = -1.15101 + 4.45588 N + 0.00133$	0.999
3	$R_m = -0.11760 + 4.44776 N + 0.00142 V$ $+ 0.13011 Pr_2$	0.999
Alcoholes (con los índices Xj)		
2	$R_m = 7.19000 + 18.30000 {}^1X^v - 8.91400 {}^1X$	0.996
4	$R_m = 3.51800 + 9.40900 {}^1X^v + 4.83200 {}^3X_c^v$ $- 0.43600 {}^3X_p - 1.32600 {}^3X_c$	0.999

La aparición del parámetro V, que de algún modo cuantifica el volumen de la molécula, es coherente con la vinculación existente entre la refracción molar y el volumen molecular.

La Tabla II muestra los valores de R_m observados y los obtenidos por Conectividad Molecular utilizando la función de conectividad:

$$R_m = -0.81587 + 4.59058 N$$

n = 25 r = 0.999 S = 0.128

Como puede observarse a través de los valores residuales, en ningún caso el error es superior al 0.9%, lo que da idea de la calidad de la regresión.

Por lo que se refiere a la entalpía de formación, los resultados obtenidos aparecen en las Tablas III y IV.

Se obtiene muy buena correlación con la variable M, mientras que utilizando N y E el coeficiente de correlación es superior a 0.99, lo que sugiere una influencia de la forma molecular. Así, mientras que el propanol con $N = 4$ y $E = 1.33$ presenta un ΔH_f de 61.17 Kcal/mol, el 2-propanol con el mismo valor de N y E = 2.5 y por tanto con el mismo tamaño, muestra un valor de 65.12 Kcal/mol, lo que indica que moléculas cuya forma se aproxima más a una simetría esférica presentan una mayor entalpía de formación.

TABLA II

Comparación entre los valores observados y obtenidos por conectividad con los índices IG para la refracción molar en alcoholes.

Molécula	IG "N"	Valor obs.	Valor cal.	Residual
1.- 2-PROPANOL	4	17.705	17.546	0.159
2.- 2-METIL-1-PROPANOL	5	22.103	22.137	-0.034
3.- 2-METIL-2-BUTANOL	6	26.722	26.728	-0.006
4.- 2-PROPANOL	4	17.681	17.546	0.135
5.- 3-METIL-1-BUTANOL	6	26.904	26.728	0.176
6.- 2-METIL-1-BUTANOL	6	26.697	26.728	-0.031
7.- 3-PENTANOL	6	26.618	26.728	-0.110
8.- 2-METIL-2-PENTANOL	7	31.211	31.318	-0.107
9.- 2,2-DIMETIL-1-BUTANOL	7	31.269	31.318	-0.049
10.- 3-METIL-3-PENTANOL	7	31.183	31.318	-0.135
11.- 4-METIL-2-ENTANOL	7	31.351	31.318	0.033
12.- 2-METIL-3-PENTANOL	7	31.138	31.318	-0.180
13.- 4-METIL-1-PENTANOL	7	31.489	31.318	0.171
14.- 2-METIL-1-PENTANOL	7	31.164	31.318	-0.154
15.- 2-ETIL-1-BUTANOL	7	31.180	31.180	-0.138
16.- 1-HEXANOL	7	31.429	31.318	0.111
17.- 3-ETIL-3-PENTANOL	8	35.822	35.909	-0.087
18.- 2-METIL-1-HEXANOL	8	35.931	35.909	0.022
19.- 1-HEPTANOL	8	36.094	35.909	0.185
20.- 3-METIL-3-HEPTANOL	9	40.440	40.499	-0.059
21.- 4-METIL-4-HEPTANOL	9	40.440	40.499	-0.059
22.- 6-METIL-1-HEPTANOL	9	40.737	40.499	0.238
23.- 3-ETIL-1-HEXANOL	9	40.625	40.499	0.126
24.- 1-OCTANOL	9	40.638	40.499	0.139
25.- 4-ETIL-4-HEPTANOL	10	44.920	45.090	-0.170

La Tabla IV muestra los resultados obtenidos usando como función de conectividad la de dos variables, N y E:

$$\Delta H_f = 32.56340 = 5.35277 N + 4.39270 E$$

$$n = 21 \quad r = 0.990 \quad S = 1.613$$

La concordancia entre los valores observados y calculados para este grupo de alcoholes es notoria. En ningún caso, las discrepancias superan el 4%.

En el caso de la temperatura de ebullición, los resultados aparecen reflejados en las Tabla V. Para moléculas polares, como los alcoholes, la presencia de un

TABLA III

Funciones de conectividad obtenidas para la entalpía de formación (Kcal/mol) de alcoholes.

Nº variables	Función de conectividad	r
Alcoholes (con los índices IG)		
1	$\Delta H_f = 40.13760 = 4.85636 M$	0.986
2	$\Delta H_f = 32.56340 + 5.35277 N + 4.39270 E$	0.990
3	$\Delta H_f = 29.54160 + 6.61200 N + 3.82691 E - 0.10773 S$	0.993
Alcoholes (con los índices X _j)		
2	$\Delta h_f = 41.51800 + 21.50100 \Delta x_j + 4.8730 N$	0.995
3	$\Delta H_f = 41.42400 + 11.90500 \Delta X_j^s + 31.55500 \Delta x_j^{OH} = 4.98300 N$	0.998

ΔX_j , ΔX_j^s y ΔX_j^{OH} representan índices de ramificación (2).

momento dipolar permanente origina un aumento de la temperatura de ebullición. Se trata de una magnitud estrechamente relacionada con la entalpía de vaporación y, al igual que aquella, cuantifica en buena medida las fuerzas intermoleculares. Se obtienen mejores correlaciones con los índices "X_j".

TABLA V

Funciones de conectividad obtenidas para la temperatura de ebullición (°C) de alcoholes.

Nº variables	Función de conectividad	r
Alcoholes (con los índices IG)		
1	$T_e = 60.35750 + 17.41850 L$	0.92414
2	$T_e = 35.68150 + 17.08150 N - 11.77350 R$	0.95937
3	$T_e = 30.22660 + 17.95000 N - 9.88363 R - 8.63067 PrO$	0.96842
Alcoholes (con los índices X _j)		
1	$T_e = 25.90000 + 34.93000 {}^1X$	0.94590
2	$T_e = -43.33000 + 212.16000 {}^1X - 174.33000 {}^1X^v$	0.99430
3	$T_e = 41.96000 + 203.05000 {}^1X - 161.58000 {}^1X^v - 6.21000 {}^3X_p$	0.99760

TABLA IV

Comparación entre los valores observados y los obtenidos por conectividad con los índices IG para la entalpía de formación en alcoholes.

Molécula	IG		Valor obs.	Valor calc.	Residual
	N	E			
1.- METANOL	2	2.000	48.07	52.05	-3.98
2.- ETANOL	3	1.500	56.24	55.21	1.03
3.- PROPANOL	4	1.333	61.17	59.83	1.34
4.- 2-PROPANOL	4	2.500	65.12	64.96	0.16
5.- BUTANOL	5	1.250	65.79	64.82	0.97
6.- 2-METILPROPANOL	5	2.000	67.84	68.11	-0.27
7.- 2-BUTANOL	5	2.000	69.98	68.11	1.87
8.- 2-METIL-2-PROPANOL	5	3.500	74.72	74.70	0.02
9.- PENTANOL	6	1.200	70.66	69.95	0.71
10.- 2-PENTANOL	6	1.750	75.18	72.37	2.81
11.- 3-PENTANOL	6	1.750	75.21	72.37	2.84
12.- 2-METIL-1-BUTANOL	6	1.750	3=72.19	72.37	-0.18
13.- 3-METIL-1-BUTANOL	6	1.750	72.02	72.37	-0.35
14.- 2-METIL-2-BUTANOL	6	2.667	75.35	76.40	-1.05
15.- 3-METIL-2-BUTANOL	6	2.667	79.07	76.40	2.67
16.- HEXANOL	7	1.167	75.65	75.16	0.49
17.- HEPTANOL	8	1.143	79.09	80.41	-1.32
18.- OCTANOL	9	1.125	85.30	85.68	-0.38
19.- 2-ETIL-1-HEXANOL	9	1.833	87.31	88.79	-1.48
20.- MONANOL	10	1.111	91.12	90.97	0.15

De todo lo dicho anteriormente, se deduce que para las propiedades molares (T_e) los índices X_j conducen a una mejor predicción e interpretación, mientras que para propiedades moleculares (R_m y ΔH_f) son más adecuados los índices IG (9) (10).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) WILSON, R. *Introduction to Graph Theory*. Academic Press, New York (1972).
- (2) HARARY, F. (ed.). *New Directions in the Theory of Graphs*. Academic Press, New York (1973).
- (3) ROUVRAY, D.M. *Investigación y Ciencia*, 122, pp. 16-25 (1986).
- (4) RANDIC, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 97, PP. 6609-6615 (1975).
- (5) KIER, L.B. and HALL, L.H. *Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research*. Academic Press, London (1976).
- (6) SERRANO CHAQUES, C. "Influencia del empleo de diferentes índices topológicos en la predicción de distintas propiedades físico-químicas y farmacológicas de un grupo de fármacos antihistamínicos y antiinflamatorios". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia (1988).

- (7) DIXON, W.J. Manual BMD, Ed. BMD, "Biomedical Computer Programs". University of California Press, Berkeley and Los Angeles (1982).
- (8) MURRAY, W.J., KIER, L.B. and HALL, L.H. *J. Med. Chem.*, 19, pp. 573-578 (1976).
- (9) CRAIG, P.N. *Drug inf. Journal*, 18, p. 123 (1984).
- (10) KIER, L.B. and HALL, L.H. *Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis*. Research Studies Press LTD (1986).